ITEM 245 : NÉPHROPATHIE DIABÉTIQUE

Néphropathie diabétique = **1ère cause** d'insuffisance rénale terminale (25-50% arrivent en IRCT), DT2 dans > 90% des cas
- Incidence en augmentation, liée à l'augmentation d'incidence du diabète et à l'allongement de la survie des diabétiques

Physiopathologie	L'hyperglycémie entraîne une atteinte rénale via 2 mécanismes : - **Produits de glycation** formés par l'interaction du glucose avec les groupements amines des protéines → **produits de glycation simples** (réversible par amélioration du contrôle glycémique) puis **avancés** (**AGE**, irréversible) en cas d'hyperglycémie prolongée : altération de fonction, propriétés pro-inflammatoires - **Vasodilatation rénale** favorisant l'augmentation du DFG → **hyper-filtration**, avec ↗ pression capillaire glomérulaire modifications morphologiques : **prolifération mésangiale**, **expansion matricielle**, **épaississement de la MBG** → L'HTA et la protéinurie jouent un rôle important dans la progression de l'atteinte rénale			
	Effet des IEC/ARA2	- Effets hémodynamiques : ↘ PA, ↘ pression intra-glomérulaire, ↗ flux sanguin rénal - Effets rénaux : ↘ la protéinurie (de 45% en moyenne), effet natriurétique et inhibition des effets non hémodynamique de l'angiotensine II (prolifération, hypertrophie, synthèse de cytokines, facteurs de croissance, expansion de la matrice mésangiale) - Inhibition : TGF, activation macrophagique, prolifération et migration		
Ev	Diabète type 1	**Stade 1**	Au diagnostic	- **Hyper-filtration glomérulaire** - **Hypertrophie rénale**
		Stade 2	En 2 à 5 ans	**= Silencieux**
		Stade 3	En 5 à 10 ans	**= Néphropathie débutante** : - **Microalbuminurie** (↗ de l'excrétion urinaire d'albumine > 30 mg/24h) : 25% des patients après une dizaine d'années - PA normale ou HTA
		Stade 4	En 10 à 20 ans	**= Néphropathie avérée :** - **Albuminurie** > 300 mg/j : protéinurie détectable à la BU - **HTA** dans 75% des cas - **Syndrome néphrotique** dans 10% des cas - Progression rapide de **l'insuffisance rénale**
		Stade 5	> 20 ans	**= Insuffisance rénale terminale**
	Diabète type 2	- Dans la majorité des cas au diagnostic : HTA, microalbuminurie, voire protéinurie ou insuffisance rénale - Progression identique au diabète de type 1, avec des lésions vasculaires rénales plus importantes (**néphropathie mixte** associant néphropathie vasculaire et diabétique)		
Dépistage	**Micro-albuminurie**	= Augmentation de l'excrétion urinaire d'albumine **> 30 mg/24h** (indétectable à la BU) - Dépistage : mesure du **rapport albumine/créatinine (A/C)** sur les urines du matin - Diagnostic si rapport A/C > 3 mg/mmol (ou > 30 mg/g) : **mesure d'albuminurie sur 24h**, confirmée sur 2 prélèvements successifs - Le délai entre l'apparition de la micro-albuminurie et la protéinurie est compris entre 2 et 5 ans → Diabète de type 1 : prédit la progression vers une néphropathie diabétique → Diabète de type 2 : facteur prédictif de mortalité cardiovasculaire le plus important ++++, et prédit la progression de la néphropathie diabétique		
	Surveillance initiale puis annuelle	- Mesure de PA, dosage de la **créatinine plasmatique** avec **estimation du DFG** par formule MDRD - **Recherche ± quantification d'une microalbuminurie** : - DT1 : après 5 ans puis 1/an - DT2 : dès le diagnostic puis 1/an - Biopsie seulement si doute sur la cause de néphropathie (hématurie, DT1 évoluant depuis < 5 ans ou sans rétinopathie, présence signes extra-rénaux, néphropathie rapidement progressive, myélome associé)		
Diagnostic	Signes néphrologiques	- Succession : - **Microalbuminurie** - **Protéinurie** ± **HTA** dans 75% des cas ± **syndrome néphrotique** dans 10% des cas - **Insuffisance rénale** - Habituellement **sans hématurie** - **Reins de taille normale** ou **légèrement augmentées** lors de l'IRC terminale → Dans le diabète de type 2 : **l'HTA précède la néphropathie**		
	Durée d'évolution	- DT1 : après 5 ans d'évolution, en moyenne de 10 à 15 ans - DT2 : possible dès le diagnostic de diabète		
	Signes associés	**- Mauvais contrôle glycémique** sur une longue période - **Rétinopathie diabétique** : constante dans le DT1 et 75% des cas dans le DT2 en cas de néphropathie (si néphropathie sans rétinopathie chez un DT1 -> chercher une autre cause que le diabète) - **Complications macroangiopathiques** : surtout dans le diabète de type 2 - Autres complications du diabète : **neuropathie, gastroparésie…**		

<table>
<tr><td rowspan="4">Diagnostic</td><td rowspan="4">Ponction biopsie rénale</td><td colspan="3">= Indiqué si cas non typique :
- Diabète récent < 5 ans
- Hématurie
- Protéinurie ou insuffisance rénale rapidement progressive
- Absence de rétinopathie diabétique
- Signes extra-rénaux non liés au diabète</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Résu</td><td colspan="2">- Stade 1 et 2 : hypertrophie glomérulaire sans modifications morphologiques
- Stade 3 : début d'expansion mésangiale diffuse
- Stade 4 : - Poursuite d'expansion mésangiale, avec nodules acellulaires de Kimmeltsiel-Wilson
- Epaississement des membranes basales et diminution des surfaces capillaires
- Hyalinose artériolaire
- Stade 5 : sclérose glomérulaire et interstitielle, destruction progressive des glomérules et tubules
- Jamais de lésion proliférative</td></tr>
<tr><td>Diabète de type 2</td><td>- Atteinte rénale beaucoup plus hétérogène
- 1/3 des patients développent isolément des lésions caractéristiques
- 1/3 des patients ont des lésions vasculaires prédominantes, type néphroangiosclérose
- 1/3 des patients n'ont pas d'atteinte diabétique, mais une autre néphropathie coïncidente ou surajoutée</td></tr>
<tr><td>Diagnostic différentiel</td><td colspan="4">- Devant des nodules mésangiaux à la biopsie rénale : dépôts d'amylose (coloration rouge Congo), ou plus rarement syndrome de Randall (dépôt de chaînes légères) ou glomérulonéphrite membrano-proliférative lobulaire
- Devant un syndrome néphrotique profond ou avec hématurie associée : glomérulonéphrite extramembraneuse non rare chez le diabétique (rôle favorisant), devant faire évoquer un lupus chez un DT1 ou une néoplasie chez un DT2
- Devant des kystes rénaux : syndrome « kystes rénaux-diabète » ou syndrome RCAD = mutation TCF2, autosomique dominante, devant être évoqué en cas de kystes rénaux et diabète type MODY 5, à tout âge
- Devant une HTA résistance : maladie réno-vasculaire unilatérale (échographie rénale, angio-IRM)
- Devant une insuffisance rénale progressive : - Maladie réno-vasculaire bilatérale (IRC ischémique, parfois OAP flash)
- Obstruction urinaire sur atteinte neurologique vésicale avancée</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Complication</td><td colspan="2">Sténose de l'artère rénale</td><td colspan="2">= Prévalence de 10 à 50% : particulièrement fréquente chez les diabétiques de type 2
- Facteurs prédisposant : homme, tabac, protéinurie, réduction de la fonction rénale (DFG < 60)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Hyperkaliémie</td><td colspan="2">= Secondaire à un hypoaldostéronisme-hyporéninisme : fréquente, même en présence d'une réduction modérée de la fonction rénale
- Généralement contrôlée par régime et Kayexalate®/ Resikali®</td></tr>
<tr><td colspan="2">Au stade d'IRC préterminale</td><td colspan="2">= Symptômes urémiques : peuvent être similaire et aggraver ou simuler une complication du diabète
- Nausées/vomissements aggravant ou simulant une gastroparésie
- Neuropathie diabétique (périphérique + végétative)
- Iatrogène : exacerbation de l'hypotension orthostatique par neuropathie végétative</td></tr>
<tr><td>Prévention</td><td colspan="4">- Précocité de la prise en charge +++
- Contrôle glycémique optimal :
. HbA1c < 6,5% en début d'évolution
. < 7% en cas de MRC stade 3
. < 8% en cas de MRC stade 4 ou 5
- Antihypertenseur si HTA : privilégier les IEC ou ARA2, objectif < 140/90 en l'absence de microalbuminurie
- Arrêt du tabac : ↘ de 30% le risque de survenue et d'aggravation d'une microalbuminurie</td></tr>
<tr><td rowspan="4">TTT</td><td rowspan="3">Néphropathie diabétique</td><td colspan="3">= Indiquée dès que albuminurie ≥ 30 mg/24h (même chez le sujet normo-tendu)</td></tr>
<tr><td>IEC
ARA2</td><td colspan="2">= IEC en 1ère intention, ARA2 si intolérance aux IEC (double blocage non recommandé)
- Précautions :
. Recherche d'une sténose de l'artère rénale chez le diabétique de type 2 en cas d'HTA résistante
. Surveillance biologiques de la kaliémie et créatininémie
- Cible tensionnelle < 130/80 mmHg dès que microalbuminurie
- Cible de protéinurie < 0,5 g/24h si macro-albuminurique
- Cible d'albuminurie < 30 mg/j si micro-albuminurique</td></tr>
<tr><td>Autres</td><td colspan="2">- En cas d'HTA non contrôlée : favoriser un diurétique (effet anti-protéinurique associé)
- Régime hyposodé modéré (6 g/j) et normo-protéique (0,8 g/kg/j)
- PEC cardiovasculaire : statine, aspirine, arrêt du tabac</td></tr>
<tr><td>Insuffisance rénale terminale</td><td colspan="3">- Epuration extrarénale = indication souvent précoce dès DFG < 15 ml/min
- Pose d'un accès vasculaire (fistule artérioveineuse de préférence) dès DFG à 20-25 mL/min
- Transplantation rénale (DT2) ± pancréas (DT1 < 45-50 ans sans complication coronarienne sévère)
→ Pronostic moins bon que les patients non diabétiques, essentiellement par complication cardiovasculaire associée</td></tr>
</table>